

①② **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

②① Anmeldenummer: 81103790.2

⑤① Int. Cl.³: **C 07 C 103/44**

②② Anmeldetag: 18.05.81

③① Priorität: 29.05.80 DE 3020445
29.05.80 DE 3020442

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
09.12.81 Patentblatt 81/49

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:
DE FR GB

⑦① Anmelder: **BAYER AG**
Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen
D-5090 Leverkusen 1, Bayerwerk(DE)

⑦② Erfinder: **Blank, Heinz Ulrich, Dr.**
Am Geusfelde 35
D-5068 Odenthal(DE)

⑦② Erfinder: **Werner, Friedrich, Dr.**
Petersenstrasse 1
D-5000 Köln 91(DE)

⑦② Erfinder: **Wolters, Erich, Dr.**
Streifenweg 22
D-5162 Niederzier(DE)

⑦② Erfinder: **Müller, Karl Walter, Dr.**
Bertha von Suttnerstrasse 29
D-5090 Leverkusen 1(DE)

⑦② Erfinder: **Rottloff, Günter**
Sammelweiss-Strasse 70
D-5000 Köln 80(DE)

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-(4-(2,4-di-tert.-amyl)-phenoxybutyramido)-anilid.

⑤⑦ Das Verfahren wird so durchgeführt, daß man Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-nitro-anilid mit Wasserstoff katalytisch in Gegenwart einer organischen Verbindung eines Elementes der V. Hauptgruppe des Periodensystems nach Mendeleejew in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 bis 150°C umsetzt und die dabei erhältliche korrespondierende Aminoverbindung danach mit einem Halogenid der 4-(2,4-Di-tert.-amyl)-phenoxybuttersäure bei einer Temperatur von -50 bis +150°C in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, umsetzt. Die katalytische Umsetzung mit Wasserstoff kann bei einer Temperatur von 20 bis 80°C durchgeführt werden. Zur Umsetzung mit dem substituiertem Phenoxybuttersäurehalogenid braucht das Produkt der Umsetzung mit Wasserstoff nicht zwischenisoliert zu werden.

EP 0 041 172 A1

- 1 -

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT 5090 Leverkusen, Bayerwerk
Zentralbereich
Patente, Marken und Lizenzen Ha/kl-c

Verfahren zur Herstellung von Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-[4-(2,4-di-tert.-amyl)-phenoxybutyramido]-anilid

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-[4-(2,4-di-tert.-amyl)-phenoxybutyramido]-anilid.

- Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-[4-(2,4-di-tert.-amyl)-phenoxybutyramido]-anilid ist bekannt und dient als Zwischenprodukt für die Herstellung von Farbfilmkomponenten (US 3 265 506, US 3 384 657, DE-AS 11 24 356). Die Synthese für dieses wichtige Zwischenprodukt besteht darin, daß man 4-(2,4-Di-tert.-amyl)-phenoxybuttersäurechlorid mit 4-Chlor-3-nitroanilin in Essigsäure umsetzt. Danach wird das erhaltene 4-(2,4-Di-tert.-amyl)-phenoxybuttersäure-4-chlor-3-nitroanilid in Ethanol mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel zum 4-(2,4-Di-tert.-amyl)-phenoxybuttersäure-3-amino-4-chloranilid reduziert und anschließend mit Pivaloylessigsäureethylester zum Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-[4-(2,4-di-tert.-amyl)-phenoxybutyramido]-anilid umgesetzt.

Das dargestellte Verfahren hat gravierende Nachteile. So wird der erste Syntheseschritt in einem großen Überschuß an Essigsäure durchgeführt und die Isolierung des 4-(2,4-Di-tert.-amyl)-phenoxybuttersäure-4-chlor-3-nitroanilid gelingt in günstiger Weise nur durch Einbringen der Reaktionslösung in die etwa dreifache Menge Wasser. Nach der Filtration des Produktes verbleibt eine mit großer Kohlenstoff-Belastung behaftete Mutterlauge, die aus ökologischer Sicht eine starke Kostenbelastung dieses Verfahrens ist. Weiterhin kann das nach der Filtration erhaltene Produkt erst durch zweifaches Umlösen in eine für die Weiterverwendung ausreichende Form gebracht werden. Auch die anschließende Reduktion ergibt ein Rohprodukt, das erst durch zweifaches Umlösen aus Cyclohexan in genügender Reinheit anfällt. Obwohl die Zwischenprodukte mehrfach gereinigt werden, gelingt es nicht, das Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-[4-(2,4-di-tert.-amyl)-phenoxybutyramido]-anilid in der nachfolgenden Reaktion durch Umsetzen des 4-(2,4-Di-tert.-amyl)-phenoxybuttersäure-3-amino-4-chloranilids mit Pivaloylessigsäure-ethylester in reiner Form zu isolieren. Auch hier sind Umlösungen erforderlich.

Für die spätere Verwendung dieses Produktes als Farbfilmkomponente ist jedoch klar ersichtlich eine hohe Reinheit erforderlich. Weiterhin ist es dem Fachmann bekannt, daß das Umlösen einer Substanz nicht nur arbeitsaufwendig ist, sondern auch zu großen Substanzverlusten führt.

Es bestand demnach die Notwendigkeit, die Synthese des Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-[4-(2,4-di-tert.-amyl)-phenoxybutyramido]-anilids einfacher und in ökologisch vorteilhafter Weise zu gestalten.

- 5 Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-[4-(2,4-di-tert.-amyl)-phenoxybutyramido]-anilid gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-nitro-anilid mit Wasserstoff katalytisch in Gegenwart einer organischen
- 10 Verbindung eines Elements der V. Hauptgruppe des Periodensystems nach Mendelejew in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 bis 150°C umsetzt und die dabei erhältliche korrespondierende Aminoverbindung danach weiter mit einem Halogenid der 4-(2,4-Di-
- 15 tert.-amyl)-phenoxybuttersäure bei einer Temperatur von -50 bis +150°C in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, umsetzt.

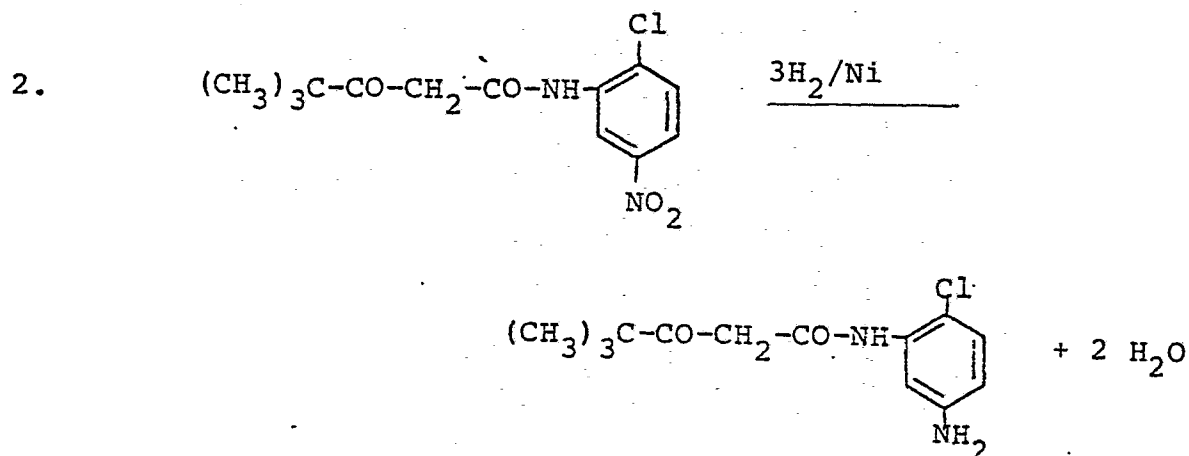
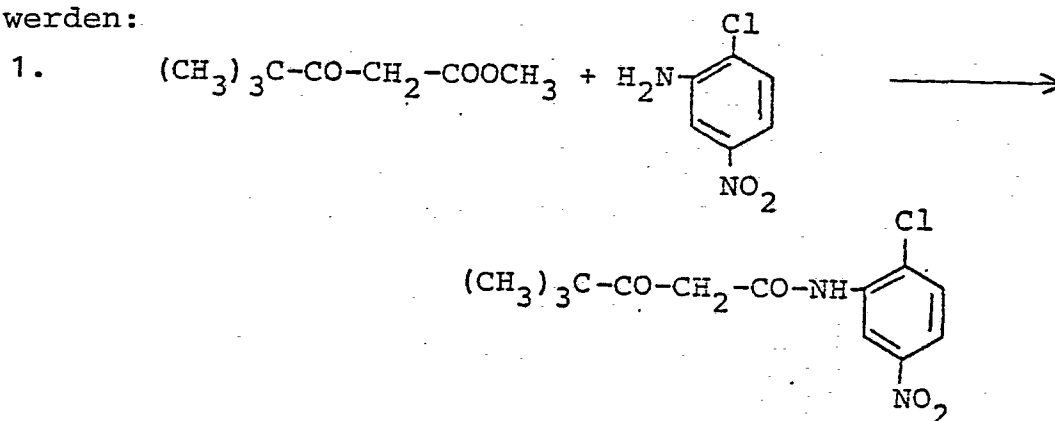
- Das Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-nitro-anilid kann beispielsweise nach einem bisher nicht veröffentlichten Verfahren durch Kondensation von Pivaloylessigsäuremethylester und 2-Chlor-5-nitro-anilin
- 20 hergestellt werden.

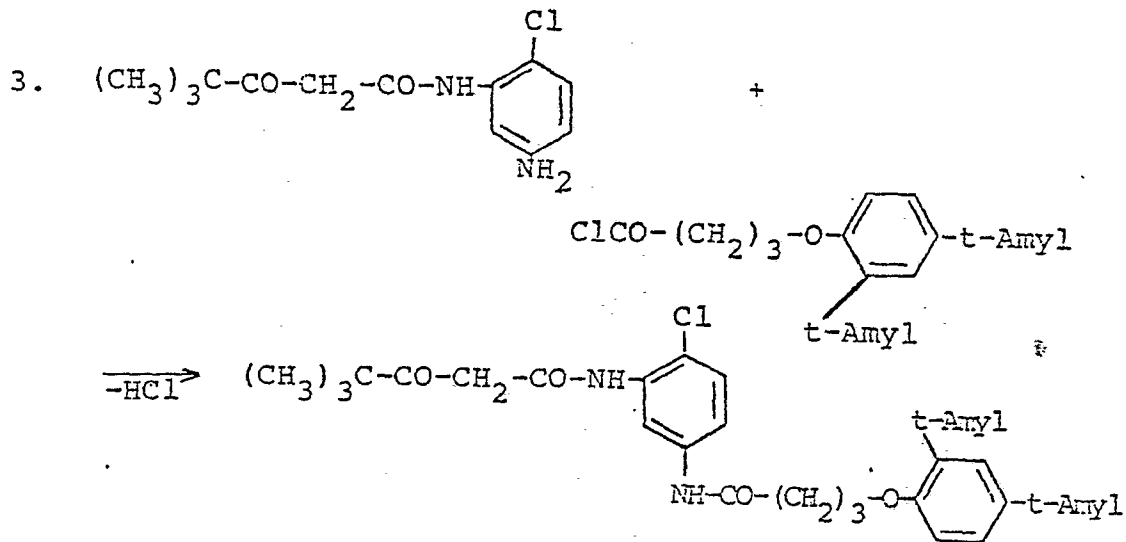
- Pivaloylessigsäuremethylester ist bekannt und kann beispielsweise durch Erhitzen von Pivaloylbrenztraubensäuremethylester auf etwa 175° unter Decarbonylierung
- 25 hergestellt werden (US 2.527.306). 2-Chlor-5-nitro-

- anilin ist bekannt (Ber. Deut. Chem. Ges. 33, 3057(1900), bes. S. 3062) und kann durch Nitrieren von o-Chloranilin in der 10fachen Gewichtsmenge Schwefelsäure bei 0°C mit der berechneten Menge Salpetersäure vom spez. Gew. 1,5 in überschüssiger Schwefelsäure erhalten werden.

Das als Zwischenprodukt im erfindungsgemäßen Verfahren auftretende Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-amino-anilid ist aus DE-OS 25 15 771 bekannt, ohne daß dort ein Verfahren zu seiner Herstellung beschrieben ist.

- 10 Die genannten Reaktionsschritte können beispielsweise durch die folgenden Reaktionsgleichungen dargestellt werden:





Das 4-(2,4-Di-tert.-amyl)-phenoxy-buttersäure-chlorid ist ebenfalls bekannt (US 3 265 506) und kann nach Verfahren des Standes der Technik aus γ -Butyrolacton und 2,4-Di-tert.-amyl-phenol und anschließender Überführung in das Säurechlorid hergestellt werden. Als Halogenid der 4-(2,4-Di-tert.-amyl)-phenoxybuttersäure kann jedoch auch das Säurebromid eingesetzt werden. Bevorzugt wird das Säurechlorid eingesetzt.

Die Umsetzung mit Wasserstoff wird an einem an sich bekannten Hydrierkatalysator durchgeführt. Als Hydrierkatalysator können erfindungsgemäß alle dem Fachmann hierfür bekannten Katalysatoren verwendet werden, wie beispielsweise Edelmetallkatalysatoren, wie Platin oder Palladium, oxydische Katalysatoren, wie Kupferchromit oder Kobalt oder Nickel enthaltende Katalysatoren. Diese Katalysatoren können sowohl einzeln als auch im Gemisch eingesetzt werden, sie können als Trägerkatalysatoren oder ohne einen

Träger verwendet werden. Bevorzugt ist erfindungsgemäß die Verwendung eines Kobalt oder Nickel enthaltenden Katalysators. Besonders bevorzugt sind die Kobalt oder Nickel enthaltenden Katalysatoren in der Form
5 von Raney-Katalysatoren, wie Raney-Nickel, Raney-Kobalt, Raney-Eisen-Nickel, Raney-Eisen-Kobalt-Nickel, Raney-Eisen-Kobalt. Unter diesen Raney-Katalysatoren sei in ganz besonders bevorzugter Weise Raney-Nickel genannt. Der Hydrierkatalysator wird in einer Menge von
10 1 bis 30 Gew.-%, bevorzugt 2 bis 20, besonders bevorzugt 3 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-nitro-anilid, eingesetzt.

Der Wasserstoffdruck im erfindungsgemäßen Verfahren kann in einem sehr breiten Bereich variieren, beispielsweise von 0,1 bis 300 bar. Bevorzugt wird im Bereich
15 von 1 bis 50, besonders bevorzugt von 2 bis 30 bar gearbeitet.

Als inertes Lösungsmittel für die Umsetzung mit Wasserstoff im erfindungsgemäßen Verfahren kommen alle
20 unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel in Betracht. Beispielsweise seien hierfür Kohlenwasserstoffe, wie Benzinfraktionen, Cyclohexan, Benzol, Toluol oder Xylol, Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Butanol, Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure oder
25 Buttersäure oder Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan genannt. Bevorzugt ist die Verwendung eines Alkohols oder eines Kohlenwasserstoffs, besonders bevorzugt die Verwendung von Methanol oder Toluol. Es können auch Gemische der genannten inerten Lösungsmittel an-
30 gewendet werden.

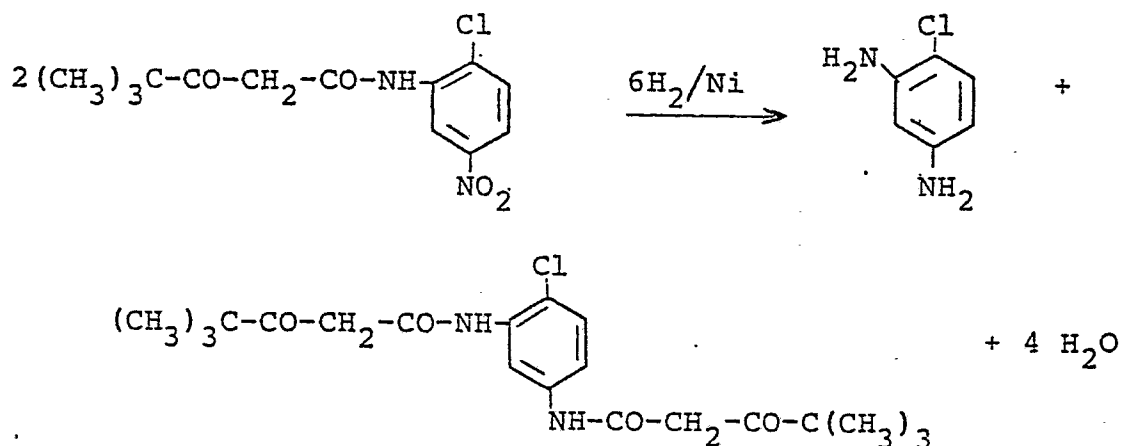
Die erfindungsgemäße Umsetzung mit Wasserstoff wird bei einer Temperatur von 0 bis 150°C, bevorzugt von 20 bis 80°C, durchgeführt.

Die erfindungsgemäße Umsetzung mit Wasserstoff wird in Gegenwart einer organischen Verbindung eines Elements der V. Hauptgruppe des Periodensystems nach Mendelejew durchgeführt. Als Verbindungen solcher Elemente seien beispielsweise Verbindungen von Stickstoff, Phosphor, Arsen oder Antimon, bevorzugt Verbindungen von Stickstoff oder Phosphor, genannt. Als Verbindungen des Stickstoffs seien beispielsweise aliphatische Amine wie Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Propylamin, Dipropylamin, Tripropylamin, Butylamin, Dimethylpropylamin, Cyclohexylamin, Methyl-cyclohexylamin, Dimethyl-cyclohexylamin, aromatische Amine, wie Anilin, Diphenylamin, Triphenylamin, N-Methyl-anilin, N,N-Dimethyl-anilin und heterocyclische Amine wie Pyridin, methyl-substituiertes Pyridin, Morpholin oder Thiomorpholin, genannt. Als Verbindungen des Phosphors seien beispielsweise aliphatische Phosphine, wie Ethylphosphin, Diethylphosphin, Triethylphosphin, Propylphosphin, Dipropylphosphin, Tripropylphosphin oder Tributylphosphin und aromatische Phosphine, wie Phenylphosphin, Diphenylphosphin oder Triphenylphosphin, genannt.

Die genannten Stickstoff- oder Phosphor-Verbindungen werden in einer Menge von 0,5 bis 30, bevorzugt 1 bis 20 Gew.-%, bezogen auf eingesetztes Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-nitro-anilid eingesetzt.

Zur Durchführung der erfindungsgemäßen Umsetzung mit Wasserstoff wird das Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-nitro-anilid gemeinsam mit dem Lösungsmittel, der organischen Verbindung eines Elements der V. Hauptgruppe des Periodensystems und dem Katalysator in einen Hydrierautoklaven gegeben. Sodann wird der gewünschte Wasserstoffdruck und die gewünschte Reaktionstemperatur eingestellt und die Hydrierung bis zur Druckkonstanz fortgeführt. Zur Aufarbeitung wird vom Hydrierkontakt abfiltriert und das Produkt durch Kristallisation aus dem eingeeengten Filtrat gewonnen. Sofern die eingesetzte organische Verbindung eines Elements der V. Hauptgruppe des Periodensystems ausreichend flüchtig ist, kann das Produkt auch durch Eindampfen der filtrierten Reaktionslösung bis zur Trockne und gegebenenfalls folgender Umkristallisation gewonnen werden.

Wird die Reduktion nicht in Gegenwart einer organischen Verbindung eines Elements der V. Hauptgruppe durchgeführt, so kommt es zu einer Vielzahl von Nebenreaktionen. Die stärkste dieser Nebenreaktionen ist die Bildung von 2,4-Diamino-chlorbenzol unter gleichzeitiger Bildung von 2,4-Dipivaloyl-acetamido-chlorbenzol, was durch die folgende Reaktionsgleichung erläutert werden kann:



Die Unterdrückung solcher Nebenreaktionen durch den erfindungsgemäßen Zusatz einer organischen Verbindung eines Elements der V. Hauptgruppe des Periodensystems bewirkt demnach eine stärkere Selektivität der gewünschten Reaktion. Dies bedeutet gleichzeitig eine Erhöhung der Ausbeute auf fast quantitative Werte. Durch die Unterdrückung von Nebenprodukten wird gleichzeitig eine hohe Reinheit des gewünschten Produktes erzielt.

Die bei der Umsetzung mit Wasserstoff erhältliche Aminoverbindung wird erfindungsgemäß weiter mit einem der bereits genannten Halogenide der 4-(2,4-Di-tert.-amyl)-phenoxybuttersäure umgesetzt.

Die Aminoverbindung fällt infolge der Anwendung der erfindungsgemäßen Maßnahmen so rein an, daß sie ohne weitere Behandlung erfindungsgemäß weiter umgesetzt werden kann. Selbstverständlich kann jedoch diese Aminoverbindung vor der weiteren Umsetzung einer Reinigung, beispielsweise durch Umkristallisation oder Chromatographie, unterzogen werden.

Zur Vervollständigung der weiteren Umsetzung im erfindungsgemäßen Verfahren sind die Aminoverbindung und das Säurehalogenid in äquimolaren Mengen erforderlich. Es ist jedoch vorteilhaft, das Säurehalogenid in einem geringen Überschuß einzusetzen. Hierzu sei beispielsweise ein Überschuß von 1 bis 20 Mol-% über die stöchiometrische Menge hinaus genannt. Die Reihenfolge des Zusammengebens

beider Stoffe kann in der erfindungsgemäßen weiteren Umsetzung beliebig gewählt werden. So kann beispielsweise das Säurehalogenid vorgelegt werden und das Anilid anschließend in das Reaktionsgemisch eingetragen werden. Es ist jedoch auch die umgekehrte Reihenfolge möglich. Schließlich können beide Stoffe simultan dosiert werden.

Als organisches Lösungsmittel für die weitere Umsetzung seien beispielsweise Kohlenwasserstoffe, wie Benzinfraktionen, Cyclohexan, Heptan, Octan, Benzol, Toluol oder Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie chlorierte oder bromierte Benzinfraktionen, Chlorbenzol, Brombenzol, Dichlorbenzol oder Dibrombenzol, Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Anisol, Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Butanol, oder Ester wie Essigsäureethylester, genannt. Bevorzugte Lösungsmittel sind Benzol, Toluol, Methanol, Ethanol oder Essigsäureethylester. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Toluol oder Methanol als Lösungsmittel. Die genannten Lösungsmittel können auch als Gemische eingesetzt werden.

Viele der genannten organischen Lösungsmittel sind identisch mit den für die erfindungsgemäße Umsetzung mit Wasserstoff genannten inerten Lösungsmitteln. Für den Fall, daß für die Umsetzung des Ausgangsstoffes mit Wasserstoff als erfindungsgemäßer Zusatz einer organischen Verbindung eines Elements der V. Haupt-

gruppe des Periodensystems (Mendelejew) ein tertiäres Amin, besonders bevorzugt Pyridin, gewählt wird und ein solches identisches Lösungsmittel eingesetzt wird, kann daher die Lösung der ersten Verfahrensstufe ohne Zwischen-
5 isolierung der Aminoverbindung zur weiteren Umsetzung mit dem Säurehalogenid verwendet werden. Zweckmäßigerweise wird bei dieser bevorzugten Variante lediglich der Hydrierkontakt vor der weiteren Umsetzung abgetrennt.

Die Temperatur für die Durchführung der erfindungsgemäßen weiteren Umsetzung ist innerhalb eines großen Be-
10 reiches wählbar. Beispielsweise sei ein Temperaturbereich von -50 bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von -25 bis $+110^{\circ}\text{C}$, genannt.

Bei der erfindungsgemäßen weiteren Umsetzung entsteht
15 neben dem gewünschten Reaktionsprodukt zusätzlich Halogenwasserstoff, beispielsweise Chlorwasserstoff oder Bromwasserstoff. Dieser Halogenwasserstoff kann beispielsweise bei erhöhter Temperatur aus dem Reaktionsgemisch ausdestilliert werden. Er kann jedoch auch mit Hilfe
20 eines Trägergases, beispielsweise Stickstoff, Kohlendioxid oder Argon, aus dem Reaktionsgemisch ausgeblasen werden. Weiterhin kann der entstehende Halogenwasserstoff auch durch Zugabe einer basisch reagierenden
25 Verbindung zum Reaktionsgemisch als Salz gebunden werden. Diese letztere Variante bringt einige Vorteile, beispielsweise die Erniedrigung der Reaktionstemperatur, und ist daher vorzugsweise anwendbar. Die Anwesenheit einer basisch reagierenden Substanz ist jedoch weder

für die Güte des Reaktionsproduktes noch für eine hohe Ausbeute erforderlich.

Als basisch reagierende Substanz seien beispielsweise basisch reagierende Verbindungen von Alkali- oder Erdalkalimetallen oder tertiäre organische Amine genannt. Alkalisch reagierende Verbindungen von Alkali- oder Erdalkalimetallen sind beispielsweise Lithiumhydroxid, Lithiumcarbonat, Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat, Calciumhydroxid, Calciumcarbonat, Strontiumhydroxid, Strontiumcarbonat, Bariumhydroxid oder Bariumcarbonat. Tertiäre organische Amine sind beispielsweise Triethylamin, N,N-Diethylanilin, N,N-Dimethylanilin, Dimethylbenzylamin, Morpholin oder Pyridin. In bevorzugter Weise wird in Gegenwart eines tertiären organischen Amins gearbeitet. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von Pyridin.

Zur Durchführung der weiteren Umsetzung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die Aminoverbindung und das Säurehalogenid gemeinsam mit dem Lösungsmittel zusammengegeben und die gewählte Reaktionstemperatur eingestellt. Die Reihenfolge des Zusammengebens der Ausgangsstoffe ist für den Erfolg des erfindungsgemäßen Verfahrens nicht kritisch. Für den Fall, daß in Gegenwart einer basisch reagierenden Verbindung gearbeitet wird, ist es jedoch vorteilhaft, die Base mit der Aminoverbindung und dem Lösungsmittel vorzulegen und das Säurehalogenid zuzudosieren. Nach Beendigung der Reaktion filtriert man von ungelösten Anteilen, beispielsweise

den Umsetzungsprodukten der gegebenenfalls eingesetzten Base mit dem Halogenwasserstoff, ab und engt das Filtrat ein. Aus der eingeengten Lösung kristallisiert sodann das gewünschte Reaktionsprodukt oder es kann durch Zusatz
5 eines Alkohols, bevorzugt Methanol, ausgerührt und sodann abfiltriert werden. Für den Fall, daß als Lösungsmittel im erfindungsgemäßen Verfahren von Anfang an ein Alkohol, beispielsweise Methanol, eingesetzt wurde, fällt das Reaktionsprodukt direkt als Kristallbrei an und kann
10 durch einfache Filtration isoliert werden. Diese Verfahrensvariante ist wegen ihrer einfachen Durchführung bevorzugt.

Das Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-[4-(2,4-di-tert.-amyl)-phenoxybutyramid]-anilid fällt im erfindungsgemäßen
15 Verfahren in hoher Reinheit an und kann ohne weitere Reinigung zur Herstellung von Farbfilmkupplern verwendet werden.

Es ist ausgesprochen überraschend, daß das gewünschte Reaktionsprodukt in Ausbeuten von über 85 %, in vielen
20 Fällen über 90 % der theoretischen Ausbeute und in der beschriebenen hohen Reinheit anfällt, weil es sich bei den Ausgangsprodukten und in besonderem Maße beim Endprodukt um große Moleküle handelt, die eine Anzahl funktioneller Gruppen tragen, bei denen unerwünschte Neben-
25 reaktionen z.B. durch die entstehende Salzsäure zu befürchten waren. Hierzu sei beispielsweise auf den für niedermolekulare Stoffe hohen Wert von etwa 571 für das Molekulargewicht und auf die Anwesenheit von drei Car-

bonylgruppen, zweier aktiver N-H-Bindungen und die Anwesenheit zweier durch unterschiedliche Substituenten aktivierter aromatischer Kerne hingewiesen.

Beispiel 1

In einer 1-Liter-Rührapparatur mit einer 30 cm
langen verspiegelten Vigreux-Kolonne mit Kolon-
nenkopf werden 137 g Pivaloylessigsäuremethy-
5 ester und 130 g Toluol zusammen mit 124,5 g
2-Chlor-5-nitro-anilin vorgelegt und unter Rüh-
ren zum Sieden erhitzt. Während 10 Stunden
steigt die Sumpftemperatur von 120 bis 145°C an.
Die Übergangstemperatur steigt von 64 bis ca.
10 110°C an. Es werden während der Destillations-
zeit etwa 112 ml Toluol-Methanol-Gemisch,
gleichmäßig ca. 10 bis 12 ml Destillat/Std.,
abgenommen. Anschließend wird der Kolbenrück-
stand mit Eiswasser unter Rühren abgekühlt, der
15 entstandene dicke Kristallbrei abgesaugt und
3 mal mit je ca. 30 ml kaltem Toluol gewaschen.
Nach dem Trocknen im Vakuum bei 50°C verbleiben
190 g (90,9 % der theoretischen Ausbeute, ber.
auf Nitranilin) an Pivaloyl-2-chlor-5-nitro-
20 anilid. Gelbe Kristalle Fp. 118 - 119°C.

Elementaranalyse:

	C	H	N	Cl	O
berechnet:	52,3 %	5,0 %	9,4 %	11,9 %	21,5 %
gefunden:	52,5	4,8	9,6	11,8	21,3
	52,4	4,7	9,6	11,7	21,6

Beispiel 2

a)

20 g Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-nitro-anilid 100 %ig
werden mit 80 g Methanol, 2 g Pyridin und 2 g Ra-Nickel
5 in einen 0,3-Liter- V_4 A-Autoklaven gegeben. Man gibt auf
den Autoklaven 10 bar H_2 und hält die Temperatur durch
Kühlen auf 25°C. Nach 1 $1/4$ h wird auf 40°C geheizt und
bis zur Druckkonstanz hydriert. Man befreit vom Kontakt,
wäscht mit wenig Methanol nach und gewinnt 108 g Lösung
10 16,7 %ig an Pivaloylessigsäure-5-amino-2-chloranilid =
99,1 % der theoretischen Ausbeute (Analyse durch Dünnschichtchromatographie und UV-Spektrum).

b)

In ein 0,5-Liter-Rührgefäß werden 145 g Toluol und 37,0 g
15 2,4-Di-tert.-amyl-phenoxybuttersäurechlorid, 96,2 %ig
(0,105 Mol), gefüllt. Unter Rühren gibt man portionswei-
se 27,4 g festes Pivaloylessigsäure-5-amino-2-chlorani-
lid (98 %ig = 0,1 Mol), das nach a) erhalten wurde,
zu. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt, wobei Chlor-
20 wasserstoff entweicht. Nach ca. 15 Minuten beginnt
man, Toluol abzudestillieren, wobei der Druck
im Laufe der Destillation auf 20 mbar gesetzt
wird. Zum heißen Rückstand gibt man 70 g Methanol und
kühlt mit Eiswasser. Das ausgefallene Produkt wird ab-
25 gesaugt und mehrfach mit Methanol gewaschen. Nach dem
Trocknen gewinnt man 56 g Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-
[4-(2,4-di-tert.-amyl)-phenoxybutyramido]-anilid (97 %ig)
= 95 % der theoretischen Ausbeute. (Gehalt wurde mittels
potentiographischer Titration ermittelt.)

Beispiel 3

a)

10 g Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-nitroanilid 100 %ig werden mit 80 g Methanol, 2 g Pyridin und 1 g feuchtem
5 Ra-Nickel (entspricht etwa 0,5 g trockenem Ra-Nickel) in einen 0,3 l V4A-Autoklaven gegeben. Man gibt auf den Autoklaven 10 bar H_2 , wobei die Temperatur unter 25°C gehalten wird. Nach 1 1/4 h wird auf 40°C geheizt und bis zur Druckkonstanz hydriert. Man be-
10 freit die Lösung vom Kontakt, wäscht mit wenig Methanol und engt ein. Es verbleibt ein Rückstand von 9,1 g Pivaloylessigsäure-5-amino-2-chlor-anilid 96,4 %ig = 97,5 % der theoretischen Ausbeute. Der Reinheitsgrad wurde durch Dünnschicht-Chromatographie und UV-Spektros-
15 kopie bestimmt. Für die Weiterverarbeitung braucht die methanolische Lösung nicht eingeeengt zu werden.

b)

In ein 0,5-Liter-Rührgefäß werden 173,6 g methanolische Lösung des Pivaloylessigsäure-5-amino-2-chloranilids
20 (0,1 Mol) nach a) mit 9,5 g Pyridin eingefüllt. Man kühlt auf 0 - 5°C und tropft innerhalb von 30 - 40 Minuten 37,0 g 4-(2,4-Di-tert.-amyl)-phenoxybuttersäurechlorid, 96,2 %ig (0,105 Mol), ein. Man rührt 1,5 h bei 0°C nach und saugt den entstehenden Kristallbrei ab.
25 Nach der Trocknung erhält man 54 g Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-[4-(2,4-di-tert.-amyl)-phenoxybutyramido]-anilid (98 %ig) = 93 % der theoretischen Ausbeute (Gehaltsbestimmung analog Beispiel 2).

Beispiel 4

Die Umsetzung mit Wasserstoff kann auch anstatt der in den Beispielen 2a) und 3a) beschriebenen Varianten wie folgt ausgeführt werden:

- 5 10 g Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-nitro-anilid 100 %ig,
87 g Toluol, 2 g Pyridin und 0,4 g Ra-Nickel werden in
einen 0,3 l V4A-Autoklaven eingegeben. Dann wird auf
40°C geheizt und mit 30 bar H₂ bis zur Druckkonstanz
hydriert. Man filtriert vom Kontakt und dampft das
10 Lösungsmittel ab. Es verbleiben 9,1 g Pivaloylessig-
säure-5-amino-2-chloranilid 97,2 %ig = 98,3 % der
theoretischen Ausbeute.

Beispiel 5

- 15 Analog Beispiel 3a). Anstatt 2 g Pyridin wird 1 g Mor-
pholin zugesetzt. Nach der Reduktion und nach Entfernen
des Methanols verbleiben 18,4 g Pivaloylessigsäure-5-
amino-2-chloranilid 97,6 %ig = 99,8 % der theoretischen
Ausbeute.

Beispiel 6

- 20 200 g Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-nitroanilid 100 %ig
werden mit 530 g Methanol, 4 g Pyridin und 20 g feuchtem
Ra-Nickel (entspricht etwa 10 g trockenem Ra-Nickel)
bei 25°C mit 25 bar H₂ bis zur Druckkonstanz hy-

- driert. Es wird vom Kontakt filtriert und mit wenig Methanol gewaschen. Man gewinnt 769 g methanolische Lösung des Pivaloylessigsäure-5-amino-2-chloranilids mit einem Gehalt von 22,6 % = 96,5 % der theoretischen Ausbeute. Diese Lösung kann unmittelbar weiter nach Beispiel 3a) umgesetzt werden.

Beispiel 7 (zum Vergleich)

Reduktion von Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-nitroanilid ohne Zusatz.

- Die Reduktion wird ohne Pyridin analog Beispiel 2a) durchgeführt. Man gewinnt 18,2 g Produkt 85 %ig = 86,0 % der theoretischen Ausbeute. Das Produkt enthält ca. 8 % 2,4-Dipivaloylacetamidochlorbenzol und ca. 3 % 2,4-Diaminochlorbenzol. Der Reinheitsgrad und die Nebenprodukte wurden durch Dünnschicht-Chromatographie und UV-Spektroskopie bestimmt.

Beispiel 8

- Die weitere Umsetzung der Aminoverbindung mit dem Säurechlorid kann auch anstatt der in den Beispielen 2b) und 3b) beschriebenen Varianten wie folgt ausgeführt werden:

27,4 g Pivaloylessigsäure-5-amino-2-chloranilid, 89 %ig (0,1 Mol), werden mit 120 ml Essigsäureethylester und

- 11,2 g Triethylamin (0,11 Mol) auf -25°C gekühlt. Innerhalb von 30 Minuten werden 37,0 g 2,4-Di-tert.-amyl-phenoxybuttersäurechlorid eingetropft. Man erwärmt die Lösung bis auf Raumtemperatur und saugt dann ausgefallenes Triethylammoniumchlorid ab. Das Filtrat wird im Vakuum bei 90°C und auf 20 mbar reduziertem Druck eingeeengt. In den heißen Rückstand werden 70 ml Methanol gegeben und dann kaltgerührt. Nach Absaugen und Trocknen gewinnt man 51 g Pivaloylessigsäure-2-chlor-5-[2,4-di-tert.-amyl-phenoxybutyramido]-anilid (96,7 %ig) = 87,5 % der theoretischen Ausbeute. (Gehaltsbestimmung analog Beispiel 2.)

Beispiel 9

- Analog Beispiel 8. Anstelle des Essigsäureethylesters werden 120 ml Toluol verwandt und anstelle des Triethylamins Dimethylbenzylamin. Ausbeute 51 g (98 %ig) = 87,9 % der theoretischen Ausbeute. (Gehaltsbestimmung analog Beispiel 2.)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Pivaloylessigsäure-
2-chlor-5-[4-(2,4-di-tert.-amyl)-phenoxybutyrami-
do7]-anilid, dadurch gekennzeichnet, daß man Piva-
5 loylessigsäure-2-chlor-5-nitro-anilid mit Wasser-
stoff katalytisch in Gegenwart einer organischen
Verbindung eines Elements der V. Hauptgruppe des
Periodensystems nach Mendelejew in einem inerten
Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 bis 150°C
10 umsetzt und die dabei erhältliche korrespondieren-
de Aminoverbindung danach weiter mit einem Halo-
genid der 4-(2,4-Di-tert.-amyl)-phenoxybuttersäu-
re bei einer Temperatur von -50 bis +150°C in
einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls
15 in Gegenwart einer Base, umsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß man die Umsetzung mit Wasserstoff bei einer
Temperatur von 20 bis 80°C durchführt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekenn-
20 zeichnet, daß als organische Verbindung eines
Elements der V. Hauptgruppe ein Amin eingesetzt
wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekenn-
zeichnet, daß Pyridin eingesetzt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere Umsetzung mit einem Säurehalogenid bei einer Temperatur von -25 bis +110°C durchgeführt wird.
- 5 6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel für beide Verfahrensstufen ein Kohlenwasserstoff oder ein Alkohol eingesetzt wird.
- 10 7. Verfahren nach Anspruch 1 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Methanol benutzt.
- 15 8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die weitere Umsetzung mit einem Säurehalogenid in Gegenwart einer organischen Base durchführt.
- 20 9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in einem Kohlenwasserstoff oder einem Alkohol als Lösungsmittel und in Gegenwart eines tertiären organischen Amins gearbeitet wird und nach der Umsetzung mit Wasserstoff ohne Zwischenisolierung der Aminoverbindung die weitere Umsetzung mit dem Säurehalogenid in der beschriebenen Lösung durchgeführt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

daß als Säurehalogenid das Säurechlorid eingesetzt wird.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0041172

Nummer der Anmeldung

EP 81103790.2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ³)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	Keine Entgegenhaltungen.		C 07 C 103/44
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ³)
			C 07 C 103/00
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung
			A: technologischer Hintergrund
			O: nichtschriftliche Offenbarung
			P: Zwischenliteratur
			T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze
			E: kollidierende Anmeldung
			D: in der Anmeldung angeführtes Dokument
			L: aus andern Gründen angeführtes Dokument
			&: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 13-08-1981	Prüfer HOFBAUER